1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

STELARA 130 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es transparente, entre incolora y de color amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Crohn
STELARA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Colitis ulcerosa
STELARA está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

STELARA concentrado para solución para perfusión ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. STELARA concentrado para solución para perfusión se debe utilizar únicamente para la dosis intravenosa de inducción.

Posología

Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
El tratamiento con STELARA se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. La solución para perfusión se compone del número de viales de STELARA 130 mg indicado en la Tabla 1 (ver sección 6.6 para su preparación).

Tabla 1 Administración intravenosa inicial de STELARA

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	**Dosis recomendada**[a]	**Número de viales de STELARA 130 mg**
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Para la posología del tratamiento subcutáneo posterior, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática
STELARA no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de STELARA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración
STELARA 130 mg es para administrar por vía intravenosa exclusivamente. Se debe administrar durante al menos una hora. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (ej. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones
Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con STELARA (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de STELARA a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA, se comprobará si el paciente padece infección por tuberculosis. STELARA no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar STELARA. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar STELARA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con STELARA se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará STELARA hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos
Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con STELARA en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección 4.8). El riesgo de sufrir tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían STELARA. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar STELARA a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel no melanoma (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria
Sistémica
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de STELARA (ver sección 4.8).

Reacciones relacionadas con la perfusión
En los ensayos clínicos se observaron reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia poscomercialización. Si se observa alguna reacción grave o potencialmente mortal, se debe instaurar un tratamiento adecuado y suspender la administración de ustekinumab.

Respiratoria
Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares
Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a STELARA en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con STELARA.

Vacunas
Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que STELARA. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron STELARA. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con STELARA durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *en útero* a ustekinumab hasta seis meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con STELARA pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con STELARA no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante
En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de STELARA. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y STELARA o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia
No se ha evaluado STELARA en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si STELARA puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves
En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con STELARA si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus
Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con STELARA en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Contenido de sodio

STELARA contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". No obstante, STELARA se diluye en una solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Esto se debe tener en cuenta para pacientes que sigan una dieta con control del sodio (ver sección 6.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que STELARA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *en útero* a ustekinumab hasta seis meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

No se han realizado estudios de interacciones en humanos. En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes (> 5% de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNFα en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNFα y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de STELARA. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de STELARA en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos *en útero* a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento.
No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *en útero* a ustekinumab hasta 6 meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia
Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con STELARA debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con STELARA para la mujer.

Fertilidad
No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de STELARA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los períodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas
Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 6.709 pacientes (4.135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1.749 con enfermedad de Crohn y 825 pacientes con colitis ulcerosa) de 14 ensayos de fase 2 y fase 3. Esto incluye la exposición a STELARA en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos durante al menos 6 meses o 1 año (4.577 y 3.253 pacientes, respectivamente, con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la exposición durante al menos 4 o 5 años (1.482 y 838 pacientes con psoriasis, respectivamente).

La Tabla 2 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la Clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la

siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia: Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 paciente-años de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 paciente-años de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11.581 paciente-años de exposición, en 6.709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1,0 año para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infecciones fue de 0,91 por paciente-año de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por paciente-año de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (199 infecciones graves en 11.581 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteriris e infecciones víricas.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,11 por 100 paciente-años de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 paciente-años de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 paciente-años de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,43 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 paciente-años de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11.561 paciente-años de exposición, en 6.709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1,0 año para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no-melanoma en 62 pacientes de 11.561 paciente-años de seguimiento (incidencia de 0,54 por 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,93 [intervalo de confianza del 95%: 0,71; 1,20], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más frecuentemente observados, distintos al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La incidencia de cáncer de piel no-melanoma era 0,49 por cada 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (56 pacientes en 11.545 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (3:1) es comparable con el ratio esperado en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión

En los estudios de inducción intravenosa de la enfermedad Crohn y de colitis ulcerosa, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la perfusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,2% de los 785 pacientes tratados con placebo y el 1,9% de los 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la perfusión o en la hora siguiente. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados durante un periodo de hasta 60 semanas y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados durante un periodo de hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

Mecanismo de acción
Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleukinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citoquinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural Killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T helper 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante el estudio de extensión y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

En pacientes con colitis ulcerosa, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluyendo la PCR y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo a lo largo de la fase de mantenimiento y el estudio de extensión hasta la semana 200.

Inmunización
Durante el período de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con STELARA durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna

antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti-neumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con STELARA y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica

Enfermedad de Crohn
La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), lo que supone 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. La variable principal de ambos estudios de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabla 1, sección 4.2), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNFα previo. Alrededor del 48% de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNFα anterior y el 52% no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNFα previos. En este estudio, el 29,1% de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4% respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4% no toleró los tratamientos anti-TNFα.

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF-α (68,6%), o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento anti-TNFα (31,4%).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Tabla 3). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 3 Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Dosis de ustekinumab recomendada N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dosis de ustekinumab recomendada N = 209**
Remisión Clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]

Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica
Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos
* Fracasos a tratamientos anti-TNFα
** Fracasos a tratamientos convencionales
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 4).

Tabla 4 Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128†**	**90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129†**
Remisión Clínica	36%	53%[a]	49%[b]
Respuesta Clínica	44%	59%[b]	58%[b]
Remisión Clínica Sin Corticosteroides	30%	47%[a]	43%[c]
Remisión Clínica en pacientes:			
En remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Incorporados desde el estudio CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Que no han recibido tratamiento anti-TNFα anteriormente	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Incorporados desde el estudio CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica
* El grupo de placebo estaba formado por pacientes que mostraban respuesta a ustekinumab y fueron aleatorizados a recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.
† Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.
‡ Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNFα
§ Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNFα
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI ≥ 220 puntos y un incremento ≥ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41,4% de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5% de los pacientes logró una respuesta

clínica y siguieron recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1%) y alcanzó la remisión (50,2%) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6% logró la respuesta clínica y el 39,2% alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en el estudio de extensión, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 5 años.

Endoscopia
En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplían los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. La variable principal fue la variación con respecto al valor basal del Indice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab (n = 155, variación media = -2,8) que en el grupo de placebo (n = 97, variación media = -0,7, p = 0,012).

Respuesta en cuanto a las fístulas
En un subgrupo de pacientes con fístulas supurantes en el momento basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fístulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución ≥ 50% del número de fístulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud
La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejorías de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 que en los que recibieron el placebo. La mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Colitis ulcerosa
Se evaluó la seguridad y la eficacia de ustekinumab en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2). El programa de desarrollo clínico consistió en un estudio de inducción intravenosa (denominado UNIFI-I) con tratamiento durante un máximo de 16 semanas, seguido de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de

44 semanas de tratamiento subcutáneo (denominado UNIFI-M), lo que supone al menos 52 semanas de tratamiento.

Los resultados de eficacia correspondientes a los estudios UNIFI-I y UNIFI-M se basaron en una revisión central de las endoscopias.

En el UNIFI-I se incluyeron 961 pacientes. La variable principal del estudio de inducción fue la proporción de sujetos en remisión clínica en la semana 8. Se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabla 1, sección 4.2), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores y aminosalicilatos, y el 90% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. Los pacientes incluidos debían no haber mostrado respuesta al tratamiento convencional (corticosteroides o inmunomoduladores) o al menos a un medicamento biológico (un antagonista del TNFα y/o vedolizumab). El 49% de los pacientes había fallado al tratamiento convencional, pero no al biológico (94% de ellos eran bio-naïve). El 51% de los pacientes no habían mostrado respuesta o eran intolerantes a un medicamento biológico. Alrededor del 50% de los pacientes no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNFα anterior (de los cuales el 48% eran sin respuesta primaria) y el 17% no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNFα y vedolizumab.

En el estudio UNIFI-I, la proporción de pacientes que se encontraban en remisión clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con placebo en la semana 8 (Tabla 5). A partir de la semana 2, la primera visita programada del estudio, y en todas las visitas posteriores, una proporción mayor de pacientes con ustekinumab no presentaron hemorragia rectal o alcanzaron una frecuencia normal de deposiciones comparado con los pacientes con placebo. Se observaron diferencias significativas en la puntuación Mayo parcial y en la remisión sintomática entre ustekinumab y placebo desde la semana 2.

La eficacia fue mayor en el grupo de dosis ajustada por peso (6 mg/kg) comparado con el grupo de dosis de 130 mg en determinadas variables, por lo que se recomienda la dosis ajustada por peso como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 5 Resumen de los principales resultados de eficacia en el estudio UNIFI-I (semana 8)

	Placebo N = 319	**Dosis de ustekinumab recomendada[£] N = 322**
Remisión clínica*	5%	16%[a]
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo[¥]	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Respuesta clínica[§]	31%	62%[a]
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo[¥]	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
Curación de la mucosa[†]	14%	27%[a]
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo	7% (11/161)	21% (35/166)[b]

Remisión sintomática[‡]	23%	45%[b]
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas[ɻ]	8%	21%[b]

[£] Dosis de ustekinumab en perfusión utilizando la pauta posológica basada en el peso que se especifica en la *Tabla 1*.

[*] La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1.

[§] La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo ≥ 30% y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

[¥] Un antagonista del TNFα y/o vedolizumab.

[†] La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.

[‡] La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[ɻ] La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

[c] Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

En el estudio UNIFI-M, se evaluó a 523 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica con una sola administración IV de ustekinumab en el UNIFI-I. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento de mantenimiento subcutáneo de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2 de la ficha técnica de STELARA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada).

Las proporciones de pacientes que se encontraban en remisión clínica en la semana 44 fueron significativamente mayores en los dos grupos tratados con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (ver Tabla 6).

Tabla 6 Resumen de las variables de eficacia fundamentales en UNIFI-M (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 175	**90 mg de ustekinumab cada 8 semanas** N = 176	**90 mg de ustekinumab cada 12 semanas** N = 172
Remisión clínica**	24%	44%[a]	38%[b]
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102)[d]
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo[¥]	17% (15/88)	40% (36/91)[c]	23% (16/70)[d]
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Mantenimiento de la respuesta clínica hasta la semana 44[§]	45%	71%[a]	68%[a]
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	51% (44/87)	78% (66/85)[c]	77% (78/102)[c]
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo[¥]	39% (34/88)	65% (59/91)[c]	56% (39/70)[d]
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
Curación de la mucosa[†]	29%	51%[a]	44%[b]
Mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44[£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[c]
Remisión clínica sin corticoides[€]	23%	42%[a]	38%[b]

Remisión duradera[‖]	35%	57%[c]	48%[d]
Remisión sintomática[‡]	45%	68%[c]	62%[d]
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas[ɟ]	28%	48%[c]	41%[d]

* Después de la respuesta a ustekinumab IV.

** La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1.

§ La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo ≥ 30% y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.

¥ Un antagonista del TNFα o vedolizumab.

† La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.

£ El mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44 se define como los pacientes que permanecieron en remisión clínica hasta la semana 44 entre aquellos pacientes que se encontraban en remisión clínica en el momento basal del estudio de mantenimiento.

€ La remisión clínica sin corticosteroides se define como los pacientes que están en remisión clínica y no están recibiendo corticosteroides en la semana 44.

‖ La remisión duradera se define como la remisión según la puntuación Mayo parcial en ≥ 80% de todas las visitas antes de la semana 44 y remisión según la puntuación Mayo parcial en la última visita (semana 44).

‡ La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

ɟ La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

[d] Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

[e] Estadísticamente no significativo

El efecto beneficioso de ustekinumab en la respuesta clínica, la curación de la mucosa y la remisión clínica se observó durante la inducción y el mantenimiento tanto en los pacientes que habían fallado previamente al tratamiento convencional pero no a un tratamiento biológico, como en los que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNFα, incluidos los pacientes con ausencia de respuesta primaria al tratamiento con antagonistas del TNFα. También se observó un efecto beneficioso durante la inducción en los pacientes que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNFα y vedolizumab; sin embargo, el número de pacientes de este subgrupo era demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto beneficioso en este grupo durante el mantenimiento.

Pacientes con respuesta a la inducción con ustekinumab en la semana 16
Los pacientes tratados con ustekinumab que no alcanzaron respuesta en la semana 8 del estudio UNIFI-I recibieron una administración de 90 mg de ustekinumab SC en la semana 8 (36% de los pacientes). De estos pacientes, el 9% de los que fueron aleatorizados inicialmente a la dosis de inducción recomendada alcanzaron la remisión clínica y el 58% lograron una respuesta clínica en la semana 16.

Los pacientes que no alcanzaron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 del estudio UNFI-I pero que mostraron respuesta en la semana 16 (157 pacientes) se incorporaron a la parte no aleatorizada de UNIFI-M y siguieron recibiendo dosis de mantenimiento cada 8 semanas; entre estos pacientes, la mayoría (62%) mantuvo la respuesta y el 30% alcanzó la remisión en la semana 44.

Estudio de Extensión
En UNIFI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 400 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab cada 12 u 8 semanas en el estudio de extensión, la remisión sintomática se mantuvo en general hasta la semana 200 para los pacientes que fallaron al tratamiento convencional (pero no al tratamiento con un biológico) y aquellos que fracasaron al tratamiento con un biológico, incluidos aquellos que habían fallado tanto a anti-TNF como vedolizumab. Entre los pacientes que recibieron 4 años de tratamiento con ustekinumab y fueron evaluados con la puntuación Mayo

completa en la semana 200 de mantenimiento, el 74,2% (69/93) y el 68,3% (41/60) mantuvieron la cicatrizacion de la mucosa y la remisión clínica, respectivamente.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con colitis ulcerosa tratados durante 4 años.

Normalización endoscópica
La normalización endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 y se observó ya en la semana 8 del estudio UNIFI-I. En la semana 44 del UNIFI-M, se alcanzó en el 24% y el 29% de los pacientes tratados con ustekinumab cada 12 o cada 8 semanas, respectivamente, comparado con el 18% de los pacientes del grupo de placebo.

Curación de la mucosa histológica e histo-endoscópica
La curación histológica (definida como infiltración de neutrófilos en < 5% de las criptas, ausencia de destrucción de criptas y ausencia de erosiones, úlceras o tejido de granulación) se evaluó en la semana 8 del UNIFI-I y en la semana 44 del UNIFI-M. En la semana 8, después de una sola dosis de inducción por vía intravenosa, las proporciones de pacientes que lograron la curación histológica fueron significativamente mayores en el grupo de dosis recomendada (36%) comparado con los pacientes en el grupo de placebo (22%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación histológica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (54%) y cada 8 semanas (59%) comparado con placebo (33%).

En la semana 8 del estudio UNIFI-I y en la semana 44 del estudio UNIFI-M se evaluó una variable combinada de curación de la mucosa histo-endoscópica, definida como sujetos con curación tanto de la mucosa como histológica. Los pacientes que recibieron ustekinumab en la dosis recomendada mostraron mejoras significativas en la variable de curación de la mucosa histo-endoscópica en la semana 8 en el grupo de ustekinumab (18%) comparado con el grupo de placebo (9%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación mucosa histo-endoscópica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (39%) y cada 8 semanas (46%) comparado con placebo (24%).

Calidad de vida relacionada con la salud.
La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés), el cuestionario SF-36 y el cuestionario EuroQoL-5D (EQ-5D).

En la semana 8 del estudio UNIFI-I, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras considerablemente mayores y clínicamente relevantes en la puntuación total del IBDQ, en el EQ-5D y la EAV del EQ-5D, y en la Puntuación Resumida del Componente Mental SF-36 y la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 cuando se comparó con placebo. Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio UNIFI-M hasta la semana 44. La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud medida por el IBDQ y el SF-36 en general se mantuvo durante la extensión hasta la semana 200.

Los pacientes tratados con ustekinumab experimentaron mejoras significativamente mayores de la productividad laboral, evaluada por una mayor reducción del deterioro laboral global y del deterioro de la actividad, evaluado según el cuestionario WPAI-GH, que los pacientes que recibieron placebo.

Hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa (CU)
Hasta la semana 8 del estudio UNIFI-I, las proporciones de sujetos con hospitalizaciones relacionadas con la CU fueron significativamente menores entre los sujetos del grupo tratado con la dosis recomendada de ustekinumab (1,6%, 5/322) comparado con los sujetos del grupo de placebo (4,4%, 14/319) y ningún sujeto se sometió a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa entre los sujetos que recibieron ustekinumab en la dosis de inducción recomendada comparado con los sujetos del grupo de placebo 0,6% (2/319).

Hasta la semana 44 del estudio UNIFI-M, se observó un número significativamente menor de hospitalizaciones relacionadas con la CU en los sujetos de los grupos de ustekinumab combinados (2,0%, 7/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (5,7%, 10/175). El número de sujetos que se sometieron a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la CU fue numéricamente menor en el grupo de ustekinumab (0,6%, 2/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (1,7%, 3/175) hasta la semana 44.

Inmunogenicidad
Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-ustekinumab se asocia con un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. No se observó una disminución de la eficacia. No existe ninguna relación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-ustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la dosis intravenosa de inducción recomendada, la mediana de la concentración sérica máxima de ustekinumab, observada 1 hora después de la perfusión, fue de 126,1 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn y de 127,0 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa.

Distribución
La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (Vz) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformación
No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.

Eliminación
La mediana del aclaramiento (Cl) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica.

Linealidad entre dosis
La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg.

Poblaciones especiales
No se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado ensayos específicos con ustekinumab intravenoso en pacientes de edad avanzada o pediátricos.

En pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso a antagonista de los TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariantes estaba dentro del ±20% del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas

covariantes. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

Regulación de las enzimas CYP450
Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/mL de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ó 3A4; ver sección 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones farmacológicas de la seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción realizados en macacos cynomolgus no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Las dosis empleadas en los estudios con animales llegaron a ser hasta unas 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces mayores que las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogenia con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 de los roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal disódica dihidrato de EDTA
L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina monohidratado
L-metionina
Polisorbato 80
Sacarosa
Agua para preparación inyectable

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. STELARA se debe diluir exclusivamente con una solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. STELARA no se debe administrar de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.
No congelar.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto reconstituido durante 8 horas a una temperatura de 15-25 ºC.

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de esta

manera, los tiempos y las condiciones de conservación del producto reconstituido son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C y 8°C). No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 26 ml en un vial de vidrio de tipo I de 30 ml con un tapón de caucho butilo recubierto.
STELARA se presenta en un envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del vial de STELARA no se debe agitar. Antes de su administración, la solución se debe examinar en busca de partículas o cambios de color. La solución es transparente y entre incolora y de color amarillo claro. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas.

Dilución
STELARA concentrado para solución para perfusión debe ser diluido y preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Calcular la dosis y el número de viales de STELARA necesarios en función del peso del paciente (ver sección 4.2, Tabla 1). Cada vial de 26 ml de STELARA contiene 130 mg de ustekinumab. Utilizar únicamente viales enteros de STELARA.
2. Extraer y desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de STELARA que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada vial de STELARA necesario: para 2 viales, desechar 52 ml; para 3 viales, desechar 78 ml, para 4 viales, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de STELARA de cada vial necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Hacer una inspección visual de la solución diluida antes de su administración. No utilizar si se detectan partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.
5. Administrar la solución diluida a lo largo de un período mínimo de una hora. Una vez diluida, se debe completar la perfusión dentro de las ocho horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión.
6. Utilizar únicamente un sistema de perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
7. Cada vial es de un solo uso y el medicamento que no se utilice se debe desechar de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/494/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de enero de 2009
Fecha de la última renovación: 19 de septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/